

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr.Dr. W. Neumann

1958

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON SILICONAEROSOLEN
AUF REIZGASLUNGENÖDEME

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ansgar Jüttner
aus Neisse-Neuland O/S

Würzburg 1958

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr.Dr. W. N e u m a n n

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON SILICONAEROSOLEN
AUF REIZGASLUNGENÖDEME

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ansgar Jüttner
aus Neisse-Neuland O/S

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr. D. Henschler
Korreferent: Professor Dr.Dr. W. Neumann

Tag der Promotion:

16. 7. 58

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
I. Chemie und Toxikologie der nitrosen Gase	2
a) Chemie der nitrosen Gase	2
b) Entstehungsmöglichkeiten nitroser Gase	3
c) Vergiftungstypen und Giftwirkung	5
II. Die Silicone	7
III. Schaumbeseitigung und -verhütung zur Behandlung von Lungenödemen	10
IV. Versuchsteil	12
A. Versuche mit nitrosen Gasen	12
a) Versuchsanordnung	12
1. Darstellung von Stickstoffmonoxyd	12
2. Herstellung des Nitrose-Luftgemisches	12
3. Gasanalyse	15
4. Aerosolbereitung und -anwendung	16
b) Prüfung der schaumverhindernden Wirkung von Siliconen gegen Serumlösungen in vitro	17
c) Silicaaerosole und Reizgasödeme	19
1. Symptomatologie, Überlebenszeit und -raten, Ödemausbildung	20
2. Sektionsbefunde	24
B. Versuche mit Chlor	27
V. Besprechung	31
VI. Zusammenfassung	36
VII. Literaturverzeichnis	I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0234

Lungenödeme, die durch Einatmung schädlicher Gase hervorgerufen werden, weisen eine hohe Mortalität auf, da bis heute noch keine überzeugende Therapie bekannt ist.

Eine grundlegende Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten schien in neuester Zeit durch die Anwendung von Mitteln gegeben, die die Schaumbildung unterbrechen oder ganz unterbinden. Besonders überraschte die Mitteilung von NICKERSON u. CURRY, daß gewisse Siliconaufbereitungen - als Aerosol eingeatmet - experimentell erzeugte Lungenödeme günstig beeinflussen können. Es gelang diesen Autoren beim sog. hämodynamischen, durch Adrenalininjektion erzeugten Lungenödem an Ratten die Mortalitätsrate herabzudrücken, ebenso aber auch die Tiere nach Chlorgaseinatmung in einem bestimmten Dosierungsbereich zu schützen.

Da den sog. Reizgasen in der Gewerbetoxikologie und Unfallmedizin eine starke Bedeutung zuzumessen ist, erscheint eine Überprüfung der Befunde von NICKERSON u. CURRY und eine Erprobung der neuen Methode auch für andere Gase angezeigt. Unter diesen stehen die nitrosen Gase mit an erster Stelle, sind doch nach WADE, ELKINS u. RUOTOLO in der neueren gewerbehygienischen Literatur von 1930 bis 1949 Berichte über nicht weniger als 47 tödliche Vergiftungen durch Einatmung nitroser Gase mitgeteilt worden, bis 1930 zählte man schon nahezu 100 tödliche Fälle, die Opfer des Brandunglückes von Cleveland (1929) nicht eingerechnet (vgl. auch TELEKY).

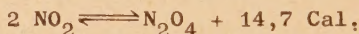
I. CHEMIE UND TOXIKOLOGIE DER NITROSEN GASE

a) CHEMIE DER NITROSEN GASE

Unter nitrosen Gasen versteht man im wesentlichen ein Gemisch folgender, unter normalen atmosphärischen Bedingungen gasförmiger Stickoxyde: Stickstoffmonoxyd (NO), Stickstoffdioxyd (NO₂) sowie dessen Dimeres, Distickstofftetroxyd (N₂O₄); die beiden letztgenannten Oxyde stellen den Hauptanteil.

Stickstoffmonoxyd ist ein farbloses Gas, das sich mit Sauerstoff zu Stickstoffdioxyd verbindet. Diese Umsetzung vollzieht sich nach BODENSTEIN jedoch nicht augenblicklich, sondern ist von verschiedenen Größen wie Konzentration, Sauerstoffüberschuß und Temperatur abhängig.

Stickstoffdioxyd hat dagegen eine braunrote Farbe und einen charakteristischen Geruch. Zwischen ihm und seinem Dimeren, dem Distickstofftetroxyd, besteht ein Gleichgewichtszustand:

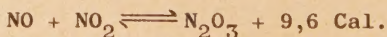


Entsprechend der positiven Wärmetönung verschiebt sich das Gleichgewicht mit steigender Temperatur nach links, mit fallender Temperatur nach rechts. Dabei tritt eine Änderung der Farbintensität des Gemisches ein. Reines Distickstofftetroxyd ist farblos. Nach HENDERSON u. HAGGARD existieren bei 40° C die beiden Gase in einem Verhältnis von

$$\text{NO}_2 / \text{N}_2\text{O}_4 = 3 / 7$$

In diesem Verhältnis sollen sie auch am Atemtrakt zur Wirkung gelangen.

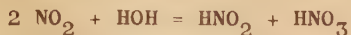
Als Bestandteil nitroser Gase soll auch Distickstofftrioxyd (N₂O₃) nicht unerwähnt bleiben. Es steht im Gleichgewicht mit NO und NO₂ entsprechend der Gleichung:



Dieses Oxyd spielt jedoch als Bestandteil des Nitrosegases nur eine geringe Rolle, da es bei 25° C und Atmosphärendruck nur noch zu 10 % als undissoziiertes N₂O₃ vorliegt (HOLLEMAN u. WIBERG).

Eine gewisse Bedeutung für die Zusammensetzung nitroser Gase kommt der Luftfeuchtigkeit zu. Nitrose Gase reagieren mit Wasser

unter Bildung von salpetriger und Salpetersäure:



Daneben kann NO_2 mit Wasser unter Bildung von salpetriger Säure und Stickoxyd reagieren:



Das so entstandene Stickoxyd wird durch Sauerstoff zum Dioxyd aufoxydiert und tritt als solches wieder in die Reaktion ein. Bei Normalbedingungen wird die unter Einwirkung von Luftfeuchtigkeit sich bildende salpetrige und Salpetersäure als feinsten Nebel immer in den nitrosen Gasen vorhanden sein.

b) ENTSTEHUNGSMÖGLICHKEITEN NITROSER GASE

Nitrose Gase können überall dort entstehen, wo mit Salpetersäure gearbeitet wird, wie bei der Herstellung von Sprengstoffen, bei der Düngemittelbereitung, überhaupt in der chemischen Industrie bei allen Prozessen der Nitrierung und Denitrierung, nicht zuletzt bei der Salpetersäureherstellung selbst.

In der metallverarbeitenden Industrie ist mit dem Auftreten nitroser Gase besonders beim sog. "Gelbbrennen" (HORTSCH) sowie anderen Formen der Oberflächenbearbeitung, z.B. dem Aufrauhn von Feilen (SCHRAMM), zu rechnen.

Beim Abbrennen von Nitrozellulose können sehr rasch gefährliche Konzentrationen der genannten Gase entstehen, wie es bei der Massenvergiftung durch verbrennende Röntgenfilme in der Klinik CRILE in Cleveland deutlich wurde (STRAUB). Ebenso werden große Mengen von nitrosen Gasen bei der Deflagration von Nitrozündstoffen frei (ESSEN).

Eine der häufigsten Ursachen von Vergiftungen durch nitrose Gase ist das Autogenschweißen, nicht dagegen das Elektroschweißen (HOSCHEK). Gefährliche und auch tödliche Konzentrationen können bei Verrichtung der Schweißarbeiten in engen, unzureichend belüfteten Räumen entstehen. Die höchsten Werte sollen nach RIMARSKI u. KONSCHAK dann erreicht werden, wenn die Flamme frei und unbe-

hindert brennen kann und keine Fugen durchdringt.

Schwere Nitrosegasvergiftungen sind auch beim Anfahren von Elektroschmelzöfen vorgekommen (BUCKUP u. MINTERT).

Nitrosegas entsteht weiterhin dort, wo Salpetersäure mit organischen Materialien (z.B. Holzfußböden) in Berührung kommt. So berichtet AARSETH über einen Vergiftungsfall, bei dem aus einem beschädigten Säureballon ausgelaufene Salpetersäure mit Sägespänen überstreut worden war, worauf es zur Entwicklung erheblicher Gasmengen kam.

Erst kürzlich wurde eine neue Quelle der Vergiftung durch nitrose Gase bekannt. Unter gewissen Umständen (Trockenheit, nitratreicher Boden) soll es in Getreidesilos zur Bildung toxischer Nitrose-Konzentrationen kommen. Zwei in einem solchen Silo beschäftigte Personen erlitten ernste Vergiftungen (GRAYSON). Über die gleiche Erkrankung, die auch "Silo-Filler's Disease" genannt wurde, berichten LOWRY u. SCHUMAN. Von 4 Personen, die ein erst wenige Tage zuvor gefülltes Getreidesilo betraten, erkrankten 2 schwer, die anderen 2 tödlich.

Abschließend sei noch auf die Verluste hingewiesen, die in den letzten Kriegen an Bord von Kriegsschiffen durch Gefechtsgase, unter denen die nitrosen Gase eine überragende Rolle spielen, entstanden (LEDERER; NÜLDECKE).

Die Toxizität der nitrosen Gase scheint überhaupt erheblich größer zu sein als früher angenommen wurde. Bereits geringe Konzentrationen, die nach alter Auffassung als harmlos galten, müssen nach neueren Erkenntnissen als bedenklich angesehen werden. Tierversuche von GREYSINGER zeigen, daß bereits bei einer mehrstündigen Einatmung von etwa 2,6 p.p.m. Nitrosegas mit dem Auftreten von Gesundheitsschäden zu rechnen ist.

Die zulässige, maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) in den USA ist nach tierexperimentellen Studien von GRAY, GOLDBERG u. PATTON auf 5 p.p.m. festgesetzt worden, da 9 p.p.m. bei mehrwöchiger Exposition von Ratten noch Lungenschäden hervorriefen,

4 p.p.m. aber ohne erkennbaren Schaden vertragen wurden. In Deutschland gelten als MAK ebenfalls 5 p.p.m., während man in Italien 15 p.p.m. als höchst zulässige Arbeitsplatzkonzentration für ausreichend hält (VIGLIANI u. ZURLO).

Die hohe Toxizität, die bei niedrigen Konzentrationen verhältnismäßig geringe Warnwirkung und die große Zahl der diesem relativ häufig auftretenden Gas zum Opfer Gefallenen geben Anlaß zur Suche und Erprobung neuer und besserer Therapieverfahren.

c) VERGIFTUNGSTYPEN UND GIFTWIRKUNGEN

Nach FLURY u. ZERNIK werden bei Nitrosegas-Vergiftungen

4 Vergiftungstypen unterschieden:

1. Der Reizgastypus

Nach mehrstündiger Latenzzeit, in der bei sonstigem Wohlbefinden nur lokale Reizerscheinungen bemerkbar waren, stellen sich zunehmende Atemnot und Cyanose ein. Tod durch Lungenödem in 1-2 Tagen. Seltener: Nach einer Latenzzeit von Minuten Auftreten des Lungenödems, Tod nach Minuten oder Stunden.

2. Der reversible Typus

Unmittelbar nach der Einatmung des Gases kommt es zu Atemnot, Cyanose, Erbrechen, Rauschzuständen, Bewußtlosigkeit, starker Methämoglobinbildung. Ein Lungenödem wird hier nicht beobachtet. Bei rechtzeitiger Entfernung aus der giftigen Atmosphäre erholt sich der Vergiftete schnell.

3. Der Schock-Typus.

Bei Einatmung sehr hoher Konzentrationen kommt es zu einem augenblicklichen Atemstillstand, Tod unter schweren Krämpfen.

4. Der kombinierte Typus

Er besteht aus einer Kombination des Reizgas- und reversiblen Typus mit sofortigen cerebralen Erscheinungen und Cyanose. Nach Entfernung aus der giftigen Atmosphäre scheinbare Erholung, mehrstündige Latenz, dann doch Atemnot und andere Zeichen des Lungenödems, das schließlich meistens tödlich endigt.

Nitrose Gase entfalten zunächst eine Reizgaswirkung. Die frühere Ansicht, daß es bei genügend hoher Gaskonzentration und nach einer gewissen Latenzzeit hauptsächlich infolge Säureeinwirkung zu einer Schädigung der Alveolarwände und Lungenkapillaren komme, kann nach den Arbeiten von NEUMANN, BEYER u. ALBRECHT sowie NEUMANN, BEYER u. GRAFF dahin korrigiert werden, daß die NO_2 -Wirkung aller Wahrscheinlichkeit nach zunächst in einer direkten Umsetzung des Gases mit Gewebsbestandteilen der Lunge besteht, aus der eine Schädigung des Epithelgewebes resultiert. Die genannten Autoren konnten im Tierversuch am Meerschweinchen zeigen, daß eine Einatmung von NO_2 -Mengen von 0,58 mg und 1,57 mg pro Liter Luft (303 bzw. 821 p.p.m.) über 30 min. bei allen Tieren zu Lungenödemen mit abschnittswisen Lungenemphysemen und Kapillarhyperaemien führte; die Tiere gingen sämtlich in Stunden bis Tagen zugrunde. Dagegen wurden von Meerschweinchen selbst hohe Konzentrationen von Salpetersäuredämpfen vertragen. Tiere, die nur Salpetersäuredämpfen ausgesetzt worden waren, entwickelten nie ein Lungenödem oder Emphysem. Das bei Nitrosegasvergiftungen auftretende Lungenödem muß demnach auf die Wirkung des Reizgases selbst zurückgeführt werden.

Das mehr oder weniger früh auftretende Lungenödem trägt, zumindest bei mäßiger Ausbildung, herdförmigen Charakter; im Röntgenbild sieht man wolkige, grobfleckige Verschattungen, die nach Tagen, z.T. aber auch erst nach Wochen abklingen (ROSS; PARODI). Trotz fehlender subjektiver Beschwerden (RUYSEN) oder klinischer Befunde (ESSEN) kann die röntgenologische Untersuchung die Lungenschädigung aufdecken.

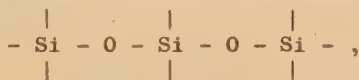
MAC QUIDDY, LA TOWSKY, TOLLMAN u. FINLAYSON fassen weiterhin das Auftreten von Bronchialspasmen, die mit Erstickungsgefühl, Brustschmerzen und Engegefühl in der Brust einhergehen, als Reizgaswirkung auf. Die bei akuter Nitroseeinwirkung zu beobachtende Dyspnoe soll nach den gleichen Autoren außer durch direkte Reizgas- und Säurewirkung (Ödeme, Emphysem) auch über eine Stimulation des Atemzentrums durch das resorbierte Nitrit ausgelöst werden.

Nitrit bildet sich bei der Lösung von NO_2 auf feuchten Schleimhäuten. Das Nitrit-Ion ist gut resorbierbar. Die Schädigung des Lungengewebes begünstigt möglicherweise noch die Aufnahme in das Blut. Nitrite bewirken durch direkten Angriff an der Gefäßmuskulatur Vasodilatation, mithin Blutdruckabfall, der wieder reflektorisch eine Pulsfrequenzsteigerung auslöst. Ferner wandelt das Nitrit-Ion Hämoglobin in Methämoglobin um, welches dem Gesamtblut eine schokoladenbraune Farbe vermittelt. Über das Ausmaß der Methämoglobinbildung bei Nitrosegasvergiftungen des Menschen gehen die Meinungen auseinander, da die genaue Bestimmung eine Zeitfrage ist und mithin selten exakt erbracht werden kann.

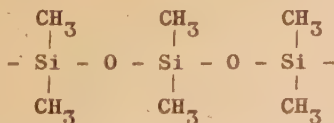
Vorhandenes Stickoxyd kann nach PFLESSER stärkere zentrale Symptome sowie die Methämoglobinbildung in den Vordergrund rücken.

II. DIE SILICONE

Silicone sind hochmolekulare Verbindungen des Typs



wobei die restlichen Valenzen der Si-Atome mit organischen Radikalen besetzt sind. Die hier interessierende Verbindungsgruppe, die Siliconöle, enthalten als Substituenten nur Alkylgruppen, die von uns verwandten Präparate ausschließlich Methylgruppen; sie werden daher als Methylpolysiloxane



bezeichnet. Je nach der Länge der Molekülketten, die bei der Darstellung variiert werden kann, erhält man Produkte verschiedener Viskosität. Durch Kettenvernetzung lassen sich die sogenannten Siliconharze und -gummi darstellen.

Die Siliconöle sind farblose, klare Flüssigkeiten mit außerordentlich geringer Oberflächenspannung und daher auch extrem hydrophob. Sie entfalten eine starke schaubrechende Wirkung. Da sie wasserunlöslich sind, sucht man ihre schaumverhindernde Wirksamkeit durch Emulgieren mit verschiedenen oberflächenaktiven Materialien, z.B. Quarzstaub, zu erhöhen.

Die schnelle und weite Verbreitung in der Medizin und Lebensmittelindustrie (vgl. LEISS u.PETER; MÜLLER) verdanken die Silicone vor allem ihrer physiologischen Indifferenz.

1948 wurden von ROWE, SPENCER u.BASS (a) Silicone verschiedener chemischer Struktur und Viskosität erstmals toxikologisch geprüft. Die von den genannten Autoren verwandten linearpolymeren Methylsiloxane erwiesen sich bei Fütterungsversuchen über viele Wochen als weitgehend unschädlich. Als Kriterien dienten Vergleiche der Wachstumskurven, Organgewichte und Knochenmarksbefunde sowie hämatologische und mikroskopische Kontrollen der Versuchstiere. Dieselben Substanzen erwiesen sich auch bei intraperitonealer, intradermaler, subcutaner und epicutaner Application als indifferent. Lediglich bei der Einbringung von Methylpolysiloxanen in das Kaninchenauge kam es zu vorübergehender Konjunktivalreizung. Auch die Verfütterung eines zusammengesetzten Antischaummittels, das neben seinem Siliconbestandteil 5 % SiO_2 -Staub enthielt, führte an Ratten über einen Zeitraum von 2 Jahren ebenfalls zu keiner toxischen Schädigung (ROWE, SPENCER u.BASS(b)).

Die Ergebnisse der amerikanischen Autoren konnten in Deutschland durch POLEMANN u.FROITZHEIM bestätigt werden. Diese Untersucher fanden darüberhinaus an Ratten nach bis zu 6 intraperitonealen Siliconöl-Einzeldosen von je 2 bis 5 ccm in Abständen von 60 bis 112 Tagen vom 132.Tag an stechnadelkopfgroße, nicht abwischbare Auflagerungen auf Leber und Milz. Nach 400 Tagen imponierten Leber und Milz als sog. Zuckergußorgane. Die geschilderten Veränderungen wurden jedoch sämtlich als unspezifische Fremdkörperreaktionen gedeutet.

Auch eine von POLEMANN u.FROITZHEIM durchgeführte 10-tägige Inhalationsreihe (2 x tgl. 15 Minuten) an Ratten erwies die phy-

siologische Indifferenz der Siliconpräparate bei der Einatmung als Aerosol.

GLOXHUBER u. HECHT kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie führten u.a. Versuche mit Siliconöl "Bayer 100" durch, einem Präparat, das teilweise auch bei unseren Versuchen Verwendung fand. Durch eine Schlundsonde erhielten je 2 Ratten eine Einzeldosis von 10,0; 15,0 und 20,0 ccm Siliconöl pro kg Körpergewicht. Keines der Versuchstiere trug einen gesundheitlichen Schaden davon. Bei chronischen Fütterungsversuchen über 787 Tage an Ratten, denen in der Nahrung Siliconöl-Emulsion "Bayer 100" im Verhältnis 1:1000 zugesetzt war, zeigte sich hinsichtlich des Gewichtsansatzes zwischen Kontroll- und Versuchstieren kein Unterschied. Dieselben Autoren konnten weiterhin an Tieren (1 Katze, 1 Kaninchen, 2 Ratten und 4 Mäusen), die 29 Tage lang täglich 4 Stunden Siliconöl-Emulsion "Bayer 100" inhalierten, keine krankhaften Symptome feststellen. Die Tiere hatten einen normalen Gewichtsansatz. Der Urin blieb eiweißfrei. Blutbild, Erythrozyten- und Leukozytenzahl sowie der Hämoglobingehalt veränderten sich nicht auffällig. Die 4 Mäuse verendeten allerdings sämtlich; jedoch konnte kein ursächlicher Zusammenhang des Todes der Tiere mit der Siliconöl-Emulsion gefunden werden, zumal die spontane Sterblichkeit der benutzten Mäuse zu dieser Zeit relativ hoch war.

Auch CHILD, PAQUIN u. DEICHMANN sahen bei Fütterungsversuchen an Hunden keine pathologischen Veränderungen. Sie beschreiben jedoch Ablagerungen von Galle in den Kupferschen Sternzellen und Leberparenchymzellen, wie sie bei Kontrolltieren nicht gefunden wurden. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist noch unklar.

CUTTING berichtet dagegen über weitverbreitete zelluläre Infiltrate, besonders in Leber und Niere von Kaninchen, denen über 3 bis 4 Monate ein Futter mit 0,8 % Cholesterin und 0,025-1% DC Antifoam A zugeführt wurde. Erhielten die Tiere 1 % DC 200 (ein Methylpolysiloxan) statt des Antifoam ihrem Futter beige-mischt, standen tubuläre Nierenschäden im Vordergrund. Ratten blieben unter gleichen Versuchsbedingungen erscheinungsfrei. Diese Veränderungen traten nicht auf, wenn die Kaninchen reines Cholesterinfutter erhielten.

Diese ausgedehnten toxikologischen Studien lassen die in Frage stehenden Silicone als weitgehend unbedenklich erscheinen, sofern sie - z.B. in der Lebensmittelindustrie - in den üblichen geringen Konzentrationen zur Anwendung kommen.

III. SCHAUMBESEITIGUNG UND -VERHÜTUNG ZUR BEHANDLUNG VON LUNGENÖDEMEN

Für die Entstehung und den Verlauf von Lungenödemem spielt die Anoxie des Lungengewebes eine entscheidende Rolle. Hauptursache ist die Verlegung der Atemwege durch Flüssigkeit, vor allem aber durch Schaum. LUISADA griff den schon von LAQUEUR u. De VRIES REILINGH (1920) erhobenen Befund auf, daß eine relativ große Menge Flüssigkeit im Atemtrakt ertragen werden kann, solange sich kein Schaum entwickelt, und versuchte, diese wichtige Erkenntnis für die Therapie des Lungenödems nutzbar zu machen. Er prüfte daher die therapeutische Wirksamkeit mehrerer Alkohole und des Äthers beim Adrenalinlungenödem von Kaninchen. Dabei entfaltete Äthylalkohol, der als Spray bereits vor Auslösung des Ödems eingeatmet wurde, eine günstige Wirkung hinsichtlich Ödemausbildung, Überlebenszeit und -rate.

Klinische Erfolge mit der Inhalation von Äthylalkohol bei Lungenödemem verschiedener Genese bestätigten die günstigen Resultate im Tierversuch (LUISADA, GOLDMANN u. WEYL; LUISADA u. CARDI). Neben der schaumverhindernden Wirkung mag nach Angaben der Autoren auch die zentral dämpfende Wirkung des Alkohols günstig mitgewirkt haben.

Besser noch soll 2-Äthylhexylalkohol (Isooctanol) wirken. REICH, ROSENBERG u. METZ behandelten 14 Patienten mit schweren Lungenödemem verschiedener Genese. Vor Einleitung der üblichen Maßnahmen ließ man einen 2-Äthylhexanol-Spray einatmen; 5 Patienten verspürten innerhalb von 15 Minuten wesentliche Erleichterung. 50 % aller Patienten sprachen gut auf diese Therapie an. Die schaubrechende Wirkung des 2-Äthylhexanols war bei einer Überprüfung in vitro größer als die des 50 und 95 %igen Äthylalkohols.

Erstmals berichteten ROSENBLUTH, EPSTEIN u.FELDMAN über eine Schutzwirkung von Siliconentschäumern bei dem durch Adrenalin an Kaninchen ausgelösten Lungenödem. Allerdings inhalierten die Tiere das Siliconpräparat als 5- und 10 %ige Lösung in Äther bereits vor dem Eintreten des Ödems. PRINCITTO, HOWELL u.MORGAN bestätigten diese günstigen Resultate in Versuchen an Kaninchen.

Eine ausführliche Arbeit über die Wirkung von Siliconen auf verschiedene Ödemformen legten schließlich NICKERSON u.CURRY vor. Zwei Präparate mit hoher Entschäumerwirksamkeit, als Aerosol appliziert, haben nach dieser Veröffentlichung einen günstigen Einfluß auf die Verlaufsform des Adrenalinödems bei Kaninchen und das Chlorgasödem bei Ratten.

Bei cardialen Ödemen haben sich siliconhaltige Aerosole in der Klinik bereits bewährt (BALAGOT, REYES u.SADOVE). Es ist allerdings nicht abzuschätzen, in wie weit die Wirkung dem Siliconanteil oder dem Gehalt an "Superinone", einem nicht näher bezeichneten mehrwertigen Alkohol, zukommt.

Bei Reizgasödemen geben LUISADA u.CARDI der Therapie mit Siliconen den Vorzug vor der mit Alkohol, da Alkohol an sich schon eine gewisse Reizwirkung auf die Schleimhäute des Atemtraktes ausübt. Diese Meinung ist indessen weder klinisch noch experimentell belegt.

Die guten Behandlungsergebnisse mit Siliconen, vor allem beim Chlorödem der Ratte, veranlaßten uns zur Überprüfung einer therapeutischen Wirkung auch bei anderen Reizgasödemen, insbesondere beim Nitroseödem.

IV. VERSUCHSTEIL

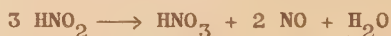
Unsere Versuche mit Reizgasen wurden im sogen. "strömenden Gasgemisch" (vgl. FLURY u. ZERNIK) durchgeführt. Die Apparatur lehnte sich im wesentlichen an die von BEYER beschriebene Anordnung an. Sie gestattete, die Gas-Luftgemische über lange Zeit hinaus konstant zu halten und erlaubte unter analytischer Kontrolle der aktuellen Konzentration entsprechende Einstellung und Änderungen.

A. Versuche mit nitrosen Gasen

a) VERSUCHSANORDNUNG

1. Darstellung von NO

Nitrose Gase wurden aus Stickoxyd (NO) hergestellt. Letzteres gewannen wir aus Natriumnitrit (NaNO_2), das mit der doppelten Menge Wasser überschichtet wurde, durch Eintropfenlassen von 50 %iger Schwefelsäure (H_2SO_4):



Das Gas wurde zur Reinigung durch zwei mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllte Waschflaschen geleitet und über Kochsalz in einem Gasometer aufgefangen (NOYES; WIRTH).

2. Herstellung des Nitrose-Luftgemisches

Unter Verwendung des so erhaltenen Stickstoffmonoxyds wurde in einer besonderen Anlage (Abb.1) das gewünschte Nitrose-Luftgemisch hergestellt. Stickoxyd wurde aus dem Gasometer (1) mit Hilfe einer Mariotte'schen Flasche (2) unter konstantem Druckgefälle durch nachfließende gesättigte Kochsalzlösung in die Ausströmungsleitung gedrückt. Ein Regulierventil (3) gestattete eine exakte Dosierung des Gasstromes. Das Gas wurde über konzen-

trierter Schwefelsäure in einer WIELAND'schen Ente (4) getrocknet, durchlief ein Rotameter (5), in dem der Gasstrom genau kontrolliert werden konnte, und gelangte in ein Dreiwegestück (6), in dem es mit zuströmendem Sauerstoff gemischt wurde.

Der Sauerstoff wurde einer Sauerstoffbombe entnommen, über eine als Luftpuffer dienende 5-Liter fassende Weithalsflasche, eine mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllte Waschflasche (7) und ein Rotameter (8), dem zur Nivellierung des Gasstromes eine Kapillare (9) vorgeschaltet war, mit einer für alle Versuche konstanten Geschwindigkeit von 20 l/h in das Dreiwegestück (6) geleitet.

Stickoxyd und Sauerstoff verbanden sich dort zu dunkelbraunen nitrosen Gasen. Da eine vollständige Oxydation von NO zu NO₂ bzw. N₂O₄ sich nicht augenblicklich vollzieht, wurden die Stickoxydgase zur innigen Durchmischung und zur Erzielung einer möglichst vollständigen Umsetzung durch eine Glasrohrspirale (10) und ein Glas-U-Rohr (11) geleitet, das bei einer Schenkellänge von 60 ccm und einer lichten Weite von 4 ccm vollkommen mit kleinen Glasrohrstücken ausgefüllt war. Sodann erreichte das Gas über eine als Druckpolster vorgeschaltete leere Waschflasche (12) die Mischkugel (13). Hier erfolgte die Vereinigung des Nitrose-Sauerstoffgemisches mit einem konstanten Luftstrom, der über ein Rotameter (14) mit einer Geschwindigkeit von je nach Versuchsbedingungen 2000 bis 3000 l/h einströmte. Die Frischluft wurde einer zentralen Preßluftanlage entnommen und mit Reduzierventilen dosiert. Über eine zweite Mischkugel (15) erreichte das Nitrose-Sauerstoff-Luftgemisch endlich den Versuchsraum (16). Als Versuchsraum diente ein mit Glaswänden ausgestatteter Käfig mit einem Rauminhalt von 193 Litern. Die gute Durchmischung des einströmenden Gases gewährleistete ein in den Versuchsraum eingebauter Ventilator (17). Durch ein im Dach des Käfigs befindliches Abzugsrohr (18) wurde das Gasgemisch in den Abzug geleitet. Eine Gasschleuse (19) hielt den Konzentrationsabfall beim Einbringen der Tiere möglichst gering. In einer Seitenwand des Versuchsraumes befand sich außerdem eine durch einen Hahn verschließbare Öffnung (20), durch welche die Entnahme der zur Analyse erforderlichen Gasmenge möglich war.

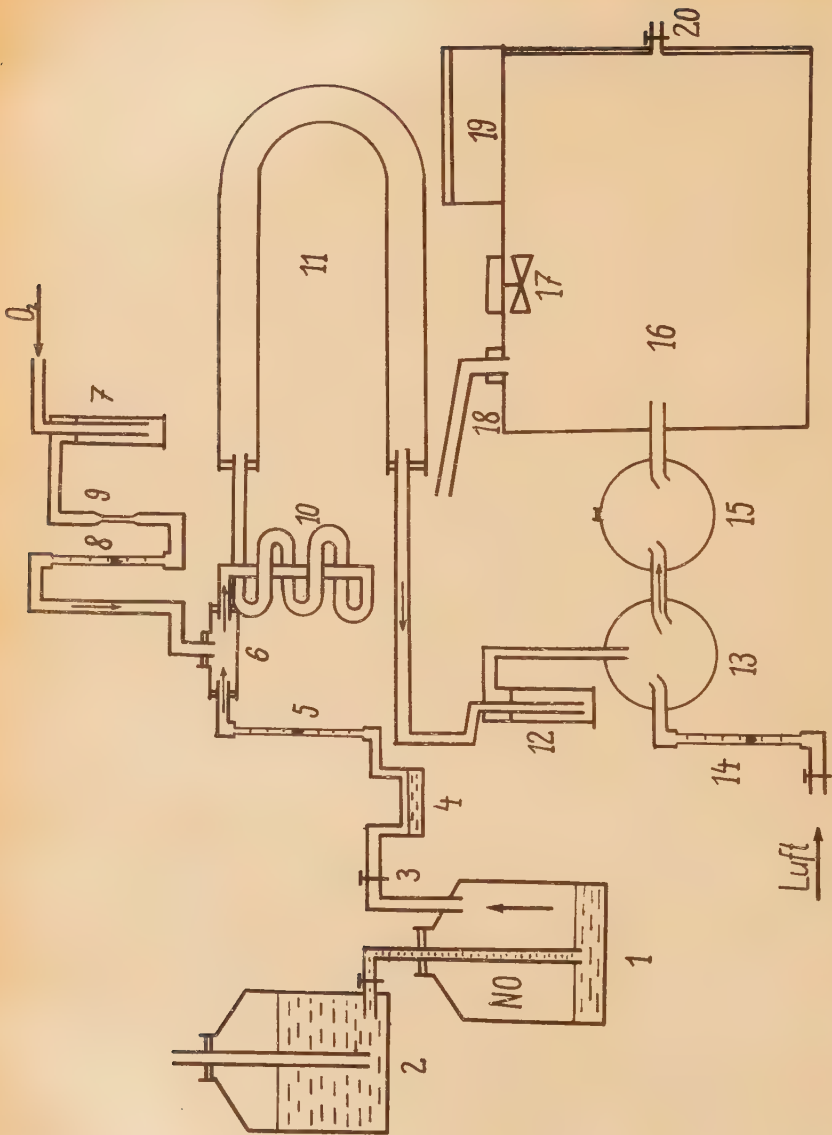


Abb. 1 Schematische Darstellung der Apparatur zur Erzeugung und Anwendung von Nitrose-Gas-Luftgemischen

Das Gas wurde dabei in evakuierte Gasentnahmekugeln von etwa 1000 ml Inhalt eingesogen.

3. Gasanalysen

Die Gasentnahme für analytische Zwecke erfolgte, abgesehen von der Entnahme während der wenigstens 60 Minuten dauernden Vorströmung, 5 Minuten vor dem Einsetzen der Tiere und dann während des Versuches alle 5 bis 7 Minuten. So war eine genaue Kontrolle der aktuellen Gaskonzentration gewährleistet. Als Maßstab für die toxikologische Auswertung diente stets der Mittelwert aller während der Exposition der Tiere gewonnenen Analysen. Die Konzentration der nitrosen Gase wurde immer auf Stickstoffdioxid berechnet. Alle Analysen wurden nach einer von RIMARSKI u. KONSCHAK ausgearbeiteten kolorimetrischen Methode, die von BEYER auf photometrische Bestimmung umgestellt worden war, durchgeführt. Das Verfahren beruht auf der Umsetzung der nitrosen Gase, die in unserem Falle aus dosierten Gemischen von NO_2 und N_2O_4 ohne größeren Gehalt an NO bestanden, zu Nitrit mit Hilfe von Alkalilauge:



und der kolorimetrischen Bestimmung des gebildeten Nitrits mit Ilosvay-Reagens, einer Mischung von α -Naphthylamin mit Sulfanilsäure in 30 %iger Essigsäure. Dabei wird Sulfanilsäure durch Nitrit diazotiert und die Diazoniumverbindung mit α -Naphthylamin gekuppelt; die Intensität des entstehenden roten Farbstoffes ist der in der Analysenlösung vorhandenen Nitritmenge direkt proportional. Im Spektrophotometer (Modell Unicam SP 600) wurden die Lösungen bei 530 m μ in 10 mm Schichtdicke gegen ein nitritfreies Gemisch der Restreagenzien ausgemessen und anhand einer Eichkurve aus bekannten Natriumnitritkonzentrationen auf NO_2 berechnet.

4. Siliconpräparate, Aerosolbereitung und -anwendung

Zwei Muster von Siliconölen wurden sowohl bei den in vitro-Versuchen als auch bei der Behandlung nitrosevergifteter Tiere angewendet:

Siliconöl "Bayer 100"; 140 cSt bei 28° C

Siliconöl "Bayer 1000"; 1440 cSt bei 28° C

(cSt = Viskosität in Centistokes)

Da Silicone sich mit Wasser nicht mischen, bereiteten wir nach den Angaben von NICKERSON u. CURRY Emulsionen folgender Zusammensetzung:

Siliconöl	15,0
Tween 60	5,0
Glycerinmonostearat	2,0
Aqua dest. ad	50,0

Dieses Gemisch wurde auf ca. 75° erwärmt und mit einem hochtourigen Rührer homogenisiert; beim Abkühlen trat keine Entmischung ein. Zur Bereitung von Aerosolen bei Tierversuchen wurde mit Wasser 1 : 1, für Schaumversuche in vitro - zur genaueren Dosierung geringer Siliconmengen - 1 : 100 verdünnt.

Die so gewonnenen Emulsionen wurden in einem Spezial-Vernebler^{x)} mit Preßluft von 2,5 atü feinst verteilt; nach Angaben der Herstellerfirma bewegen sich die Teilchengrößen zwischen 0,5 und 5,0 µ. Das Aerosol leiteten wir in einen geschlossenen, etwa 20 Liter fassenden, flachen Kasten mit transparenten Polyvinylchloridwänden ein, der die zu behandelnden Tiere aufnahm. Durch ein Abzugsloch gelangte das ständig erneuerte Aerosol-Luftgemisch ins Freie. Während der ganzen Behandlungsdauer mußten die Tiere also fortlaufend das eben sichtbare Aerosol einatmen.

x) Pari-Optimal-Vernebler, Modell Primus. Pari-Werk Paul Ritzau, Starnberg am See.

b) PRÜFUNG DER SCHAUMVERHINDERNDEN WIRKUNG VON SILICONEN GEGEN SERUMLÖSUNGEN IN VITRO

Vor Versuchen am Ganztier wurden die verfügbaren Siliconpräparate auf ihre schaubrechenden Eigenschaften in vitro untersucht. Als Schaummodell, das den Verhältnissen am intakten Organismus nahe kommen dürfte, wählten wir verdünntes Rinderse-
rum, das bei der Durchperlung mit Luft große Schaumvolumina ent-
wickelt.

Rinderserumlösung (10 % in Aqua dest.) wurde zu je 50 ml in Meßzylinder von 500 ml Fassungsvermögen abgefüllt und über eine Glasfritte von Luft mit einer konstanten Geschwindigkeit von 4 l/h jeweils genau 7 Minuten lang durchströmt. Je nach der Kon-
zentration des zugesetzten Silicons bildeten sich Schaumsäulen
verschiedener Höhe aus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusam-
mengestellt. Danach wirkt das visköse Siliconöl "Bayer 1000"
etwa doppelt so stark schaubrechend wie das Öl "Bayer 100"
(Grenzkonzentrationen 10 bzw. 20 γ Silicon/ml). Auch die Emul-
gierungsmittel (Tween 60 und Glycerinmonostearat) wirken, indem
gleichen Verhältnis wie in den Siliconemulsionen angewendet,
schaumverhütend, allerdings fünffach schwächer als das Präparat
mit dem Siliconöl "Bayer 1000".

Tabelle 1

Schaumverhütende Wirkung von Emulsionen verschiedener Siliconöle auf 10 %ige Rinderserumlösung (Luftstrom: 4 l/h; Strömungsdauer 7 Min.).

Versuch Nr.	Konzentr. Siliconöl in g/ml	Emulsion 1 : 100 ml→	Schaumhöhe ^{x)} in ml		
			Siliconöl "Bayer 1000"	Siliconöl "Bayer 100"	Emulsion ohne Sil.öl
1	-	-	525	525	500
2	-	-	515	515	485
3	0,5	0,017	525	500	525
4	1,0	0,033	510	490	490
5	2,0	0,066	460	490	475
6	5,0	0,167	440	480	480
7	10,0	0,333	190	450	480
8	20,0	0,666	80	170	385
9	50,0	1,666	70	70	175
10	100,0	3,332	60	60	75

x) Unter Abzug von 50 ml der Ausgangslösung

c) SILICONAEROSOLE UND REIZGASÖDEME

Als Versuchstiere dienten junge, weiße, weibliche Ratten eines Laboratoriumstammes von 80 bis 230 g Gewicht, im Durchschnitt 155 g. Sie wurden stets unter gleichen Bedingungen gehalten und mit Hafer, Schwarzbrot und Wasser ernährt. Teilweise verwandten wir auch Katzen verschiedener Herkunft. Die Tiere wurden jeweils in Gruppen in dem oben beschriebenen Versuchskäfig für 30 Minuten einer möglichst gleichmäßigen Konzentration des Nitrose-Luftgemisches ausgesetzt. Die Nitrosekonzentrationen lagen bei Ratten zwischen 0,260 und 0,664 mg/l (136 bzw. 347 p.p.m.) und bei Katzen zwischen 0,604 und 0,827 mg/l (316 bzw. 432 p.p.m.). Pro Versuch wurden 8 Ratten oder 2 Katzen eingesetzt. Auf annähernde Gewichtsgleichheit der zum Versuch kommenden Tiere wurde, soweit möglich, geachtet.

Bei den Versuchen mit Ratten konnten je nach der vorhandenen Nitrosegas-Konzentration früher oder später bereits während der Exposition Frühsymptome einer Gaseinwirkung beobachtet werden. Die Tiere liefen nach dem Einsetzen aufgeregt umher, schnüffelten, wischten mit den Vorderpfoten Nase, Mund und Augen. Beim Einsetzen der Tiere, bzw. kurze Zeit darauf, fiel infolge des durch Atemluft, Speichel und abgesetzten Urin bedingten Anstiegs der Luftfeuchtigkeit die Konzentration der nitrosen Gase im Versuchsraum etwas ab. Im weiteren Verlauf nahmen mehr und mehr Tiere eine orthopnoische Haltung ein. Sie kletterten aneinander empor und rangen mühsam mit offenem Maul nach Luft. Konnte man zu Beginn der Gasexposition eine ruckweise, schnelle und oberflächliche Atmung beobachten, so war sie im fortgeschrittenen Stadium des Versuches meist verlangsamt, ziehend, vertieft unter starker Mitbewegung der Flanken. Bei sehr hohen Gaskonzentrationen gingen einzelne Tiere in Bauch- oder Seitenlage, hin und wieder wurden Fluchtversuche unternommen. Im allgemeinen war die Aussicht zu überleben umso größer, je ruhiger die Tiere sich verhielten.

Nach 30 Minuten wurden die Tiere, die sämtlich unter fortlaufender Beobachtung blieben, aus dem Gaskäfig entfernt. 4 als Kontrolltiere vorgesehene Ratten kamen sofort in ihre Ställe,

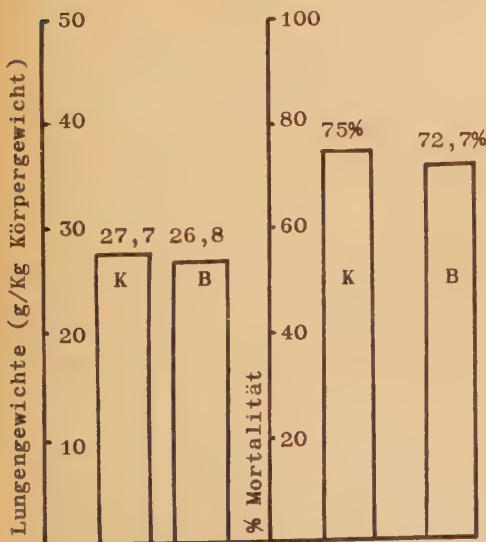
während die 4 zur Silicon-Aerosolbehandlung bestimmten Tiere in den oben beschriebenen Behandlungskäfig gebracht wurden.

1. Symptomatologie, Überlebenszeiten und -quoten, Ödemausbildung

Nach Herausnahme aus dem Strömungskäfig saßen die Kontrolltiere zunächst völlig teilnahmslos in ihren Ställen. Bei einigen kam es zu einem geringen Flüssigkeitsaustritt aus Nase und Mund. Teilweise waren aus einer Entfernung von ein bis zwei Metern deutliche Rasselgeräusche beim Atmen zu hören. Je nach Konstitution der Tiere und der Gaskonzentration, der sie ausgesetzt waren, wurden diese kritischen Stunden überstanden oder es trat unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Ausbildung einer deutlichen Cyanose - gewöhnlich spätestens nach 12 bis 15 Stunden - der Exitus ein. Bei ungünstigem Verlauf verschlechterte sich zunächst die Atmung; sie wurde schnappend, häufig begleitet von einem terminalen Bewegungsdrang der Tiere. In der Agonie traten große Mengen schaumiger Flüssigkeit aus Mund und Nase, bis die Tiere schließlich unter mehr oder weniger schweren Erstickungskrämpfen zugrunde gingen.

Die zur Silicon-Aerosolbehandlung bestimmten Ratten waren während der 30 Minuten dauernden Behandlung etwas lebhafter. Sie reagierten häufig auf äußere Reize, wie z.B. Klopfen an die Scheiben des Käfigs. Während der ersten 10 bis 20 Minuten wurden die dyspnoischen Erscheinungen deutlich geringer und die Cyanose ging stark zurück. Die Atemfrequenz war bei behandelten und unbehandelten Tieren gleich. Bald nach der Entfernung der behandelten Tiere aus dem Aerosolkäfig verfielen diese zusehends. Nach etwa einer Stunde machten die behandelten Tiere im allgemeinen einen kränkeren Eindruck als die unbehandelten. Allerdings fehlten bei ersteren fast stets die Rasselgeräusche oder waren nur schwach angedeutet. Auch vermißte man bei ihnen das Auftreten von Schaumbblasen vor Mund und Nase, was bei unbehandelten fast regelmäßig beobachtet wurde. Im terminalen Stadium kam es auch bei den nachbehandelten Tieren zu einem, wenn auch geringeren Austritt von Flüssigkeit, nie aber von Schaum aus Nase und Maul.

Tabelle 2 bringt eine Gesamtübersicht über die mit nitrosen Gasen durchgeführten Versuche. In Abbildung 2 sind die Lungengewichte, Überlebenszeiten und Mortalitätsquoten behandelter und unbehandelter Ratten vergleichend graphisch dargestellt. Danach sind die Lungengewichte und die Sterblichkeitsraten für beide Gruppen praktisch gleich (Abb.2a). Ein günstiger Einfluß der Siliconbehandlung ist nur hinsichtlich der Überlebenszeit erkennbar, wenigstens bei einem Teil der Versuche. Greift man nämlich die Ansätze heraus, bei denen sowohl die behandelten als auch die unbehandelten Ratten vollzählig verendeten (lfd.Nr.1; 2 und 15 der Tab.2), jene also, bei denen relativ hohe Gaskonzentrationen sehr starke Ödeme auslösten, so lebten die mit Silicon behandelten deutlich länger als die Kontrolltiere (Abb.2b). Setzt man dabei die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrolltiere als 100 %, so ist diese bei den Behandelten - wie aus Abb.2b ersichtlich - um 42 % verlängert.



K = Kontrolltiere; B = 30 Minuten mit Silicaaerosol behandelte Tiere

Abb.2a

Mortalität und Ödemausbildung (Lungengewichte in g/Kg Körpergewicht) bei Ratten nach Vergiftung mit nitrosen Gasen (Versuch Nr.1-8 u.14-16 der Tab.2)

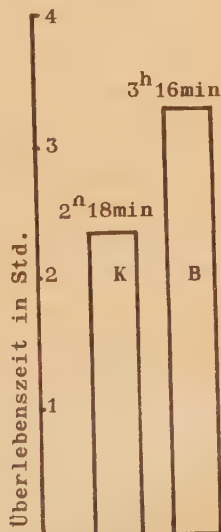


Abb.2b

Überlebenszeiten aus den Versuchen, bei denen alle Tiere starben (Nr.1; 2 u.15 der Tab.2).

Tabelle 2

Silicon-Aerosolbehandlung von Lungenödemen an Ratten nach Einatmung

Lfd. Nr.	Tierart	Zahl d. Tiere		Nitrose- Konzentr. in mg/l	Dauer d. Expo- sition i. min.	Behandelt		Lungengewichte in g/Kg Körpergewicht		
		Kon- tr.	Ver- such			mit	Dauer i. min.	Kontr.	Behand.	Wirkg.
1	Ratten	4	4	0,664	30	Emuls. B.1000	30	29,3	26,47	+
2	Ratten	4	4	0,475	30	Emuls. B.1000	30	23,77	22,75	+ -
3	Ratten	4	4	0,350	30	Emuls. B.1000	30	28,5	30,5	-
4	Ratten	4	4	0,260	30	Emuls. B.1000	30	-	21,2	
5	Ratten	4	4	0,334	30	Emuls. B.1000	30	23,9	25,3	-
6	Ratten	4	4	0,342	30	Emuls. B.1000	30	27,8	21,1	+
7	Ratten	4	4	0,387	30	Emuls. B.100	30	24,7	26,1	-
8	Ratten	4	4	0,312	30	Emuls. B.100	30	29,6	32,3	-
9	Katzen	1	1	0,827	30	Emuls. B.1000	30	29,75	31,9	-
10	Katzen	1	1	0,811	30	Emuls. B.1000	30	23,8	32,15	- -
11	Katzen	1	1	0,761	30	Emuls. B.1000	30	31,7	31,95	+ -
12	Katzen	1	1	0,735	30	Emuls. B.1000	30	29,7	29,5	+ -
13	Katzen	1	1	0,604	30	Emuls. B.1000	30	-	32,1	
14	Ratten	4	4	0,496	30	Emuls. B.1000	30	30,3	29,3	+ -
15	Ratten	4	4	0,460	30	Emuls. B.1000	30	30,9	27,2	+
16	Ratten	4	4	0,501	30	Emuls. B.1000	30	28,1	33,2	- -

von nitrosen Gasen. Gesamtübersicht.

Überlebenszeit			Mortalität in %			Atemfrequenz i. d. Min.	
Kontr.	Behand.	Wirkg.	Kontr.	Behand.	Wirkg.	Kontr.	Behand.
1 ^h 14 min	4 ^h 18 min	+	100	100	+ -	127	120
4 ^h 06 min	3 ^h 37 min	+ -	100	100	+ -	-	-
8 ^h 12 min	1 ^h 17 min	-	100	50	+	-	-
-	14 ^h		0	25	+ -	-	-
3 ^h 16 min	7 ^h 02 min	+	75	100	-		
7 ^h	1 ^h	- -	75	25	+	113	101
3 ^h 40 min	1 ^h 42 min	- -	50	75	-	-	-
8 ^h 10 min	2 ^h 27 min	- -	50	50	+ -	-	-
0 ^h 32 min	5 ^h 15 min	+	100	100	+ -	61	52
im Ver- such +	0 ^h 15 min	+ -	100	100	+ -	41	35
0 ^h 10 min	0 ^h 20 min	+ -	100	100	+ -	60	48
0 ^h 05 min	0 ^h 10 min	+ -	100	100	+ -	84	120
-	1 ^h 05 min		0	100	-	-	-
2 ^h 53 min	5 ^h 16 min	+	100	75	+	74	92
1 ^h 33 min	1 ^h 53 min	+ -	100	100	+ -	-	-
2 ^h 03 min	2 ^h 37 min	+ -	75	100	-	111	128

2. Sektionsbefunde

Makroskopischer Befund

Bei der Sektion der an akutem Lungenödem gestorbenen Kontrolltiere bot sich folgendes Bild: Mund, Nase und Trachea waren angefüllt mit schaumiger, häufig etwas gelb gefärbter Flüssigkeit. Bei Eröffnung des Thorax kollabierten die Lungen kaum, sie überlagerten das Herz meist völlig. Die Lungenoberfläche war glänzend, das Gesamtorgan bot überwiegend ein marmoriertes Aussehen. Vorwiegend dunkelrote Bezirke, die noch von tiefen roten Streifen und Flecken durchsetzt waren, wechselten mit mehr oder weniger ausgedehnten weißlichen, emphysematischen Arealen. Die für die frische Nitrosevergiftung charakteristische schokoladenbraune Verfärbung, die durch Methämoglobinbildung hervorgerufen wird, konnte nur bei Katzenlungen beobachtet werden, dort allerdings stark ausgeprägt. Die Lungenränder wiesen bei Lupenbetrachtung ein deutliches Emphysem auf, während in den übrigen Lungenpartien ein blasiges Ödem vorherrschte. Nach dem Durchschneiden der Lunge ließ sich reichlich feinschaumige Flüssigkeit abpressen. Trachea und Bronchien ließen mit Ausnahme einer leichten Gefäßinjektion keine pathologischen Veränderungen erkennen. Die Mägen der Tiere waren durchwegs sehr gebläht und meist mit beträchtlichen Flüssigkeits- und Schaummengen angefüllt. Die übrigen inneren Organe waren unauffällig.

Die behandelten Tiere wiesen nur im Bereich der Atemwege abweichende Befunde auf. In Mund und Nase war bei ihnen kein Schaum mehr anzutreffen. Die Trachea war teilweise frei, teilweise mit einer farblosen und schaumfreien Flüssigkeit gefüllt. Die Lungen selbst waren in der Konsistenz etwas fester und erschienen deutlich dunkler als bei unbehandelten Tieren. Doch waren Randemphysem und fleckförmige emphysematöse Bezirke auch in den Lungen behandelter Tiere anzutreffen, allerdings in geringerem Maße. Die übrigen, von Ödem ausgefüllten Areale waren glasig, durchscheinend und mit Flüssigkeit gefüllt. Schaumblasen, die bei Lupenbetrachtung durch Verformung von Lungenteilen leicht von emphysematisch erweiterten Alveolen unterschieden werden können, waren kaum noch vorhanden. Beim Durchschneiden der Lungen entleerte

sich reichlich eine fast schaumfreie Flüssigkeit, jedoch konnten hin und wieder Bezirke angeschnitten werden, aus denen zusammen mit reichlich Flüssigkeit ein grobblasiger, bald zerplatzender Schaum quoll.

Das durchschnittliche Lungengewicht, berechnet auf das Körpergewicht, betrug bei mit Silicon-Aerosol behandelten Ratten 26,8 g/Kg, bei Kontrollratten 27,6 g/Kg; bei behandelten Katzen 31,5 g/Kg, bei Kontrollkatzen 30,2 g/Kg Körpergewicht. Ein wesentlicher Unterschied in den Lungengewichten behandelter und unbehandelter Tiere bestand demnach nicht.

Mikroskopischer Befund

Im mikroskopischen Bild fiel sowohl bei behandelten als auch bei Kontrolltieren eine ausgesprochene Peribronchitis auf, die sich teilweise bis auf die Bronchioli erstreckte. Die Bronchialepithelien waren stellenweise intakt, teilweise durch Vakuolenbildung von ihrer Unterlage abgehoben, das Epithel verwaschen und die Zellgrenzen kaum sichtbar. Die Alveolarepithelien zeigten ebenfalls abschnittsweise erhebliche Desquamation. Auffallend war das mehr diffuse Auftreten von Desquamationerscheinungen in den Lungen unbehandelter Tiere. Ansonsten kann gerade bezüglich des Auftretens von Gewebsschäden das Nebeneinander von geschädigten und ungeschädigten Bezirken betont werden. Die Alveolen waren angefüllt mit Ödemflüssigkeit und vereinzelt Leukozyten. Waren die Tiere höheren Nitrosegaskonzentrationen ausgesetzt worden, so hatte das Ödem eine hämorrhagische Note. Im allgemeinen bestand der Eindruck, daß das Ödem der unbehandelten Tiere schwächer war als das der behandelten. Bei Tieren, welche die Vergiftung um 8-10 Stunden und mehr überlebten, war eine Eindickung des Exsudates, das Auftreten von Fibringerinnseln sowie eine stärkere leukozytäre Durchsetzung der Ödemflüssigkeit zu bemerken.

Die Kapillaren in den Alveolarsepten waren teilweise dilatiert, sodaß von einer lokalen Hyperämie gesprochen werden kann. Durch interstitiell auftretende Ödemflüssigkeit stark verbreiterte und aufgelockerte Alveolarsepten zeigten sich häufig im Blickfeld.

Im Bereich des Lungenparenchyms waren nicht selten, besonders wenn die Tiere einige Stunden überlebten, größere Leukozyteninfiltrate sichtbar, die im Sinne einer beginnenden Bronchopneumonie gedeutet werden könnten.

Außer den bedeutenden ödematösen Bezirken fanden sich schließlich noch große emphysematöse Abschnitte mit weiten, zusammenfließenden Lufträumen, in welche die Reste der zerstörten Alveolarsepten hineinragten. Noch intakte Septen waren hauchdünn ausgezogen.

Der mikroskopische Befund des Atemtraktes war, soweit nicht ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht wurde, bei behandelten und unbehandelten Tieren gleich.

Leber, Milz und Nieren wiesen mit Ausnahme einer gewissen Kongestion keine pathologischen Veränderungen auf.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei der Anwendung von Nitrosegas zur Ödemauslösung die Mortalität bei behandelten und unbehandelten Tieren praktisch gleich war. Nur bei den Versuchen, bei denen alle behandelten und Kontrolltiere verendeten, war eine geringgradige, aber doch deutliche Verlängerung der Überlebenszeit der behandelten Tiere zu beobachten (vgl. Abb. 2b).

Entgegen der Erwartung entfalteten Silicaaerosole keine Schutzwirkung beim Ödem durch nitrose Gase. Nach den schon eingangs erwähnten Befunden von NICKERSON u. CURRY sollen Siliconentschäumer aber beim Chlorgas-Lungenödem therapeutisch wirksam sein. Da beide Gase ähnliche Wirkungen entfalten, wurden zur Klärung der Zusammenhänge noch mehrere Versuche mit Chlor angeschlossen.

B. Versuche mit Chlor

Die amerikanischen Autoren exponierten je 2 Ratten über 15 Minuten in einem 8 Liter fassenden, geschlossenen Glasgefäß, in das einmalig eine bestimmte Menge Chlorgas eingebracht wurde; ein Propeller sorgte für die Durchmischung. Bei dieser Anordnung fällt eine berechnete, hohe Anfangskonzentration rasch ab, da das Chlor vom Tierfell, evtl. abgesetzten Exkrementen und schließlich von den Schleimhäuten des Atemtraktes abgebunden wird. Im Gegensatz zu diesem Versuchsaufbau arbeiteten wir mit einem strömenden Gasgemisch, das eine konstante Chlorkonzentration über die Dauer des gesamten Versuches gewährleistet.

Das Chlor wurde aus einer Stahlflasche bezogen. Es gelangte über eine als Windkessel dienende leere Waschflasche und ein Rotameter mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von - je nach der gewünschten Konzentration - 1,5 bis 2 l/h in eine Mischkugel. In diese strömte durch eine andere Öffnung Kompressorluft mit einer für alle Versuche gleichen Geschwindigkeit von 3000 l/h. Aus der Mischkugel gelangte das Chlorgas-Luftgemisch in den Versuchsraum. In diesem sorgte ein kleiner, elektrisch angetriebener Propeller für eine gute Verteilung des Gasgemisches, das laufend durch eine Abzugsleitung den Käfig wieder verließ. Die Temperatur im Versuchsraum betrug 22° C.

Die Analysen wurden, analog den Nitroseversuchen, vor dem Einsetzen der Tiere und dann während des Versuches alle 5 Minuten in evakuierte Kolben entnommen. Die Bestimmung der Chlorkonzentration erfolgte auf jodometrischem Wege:

In die rund 1000 ml fassenden Gasentnahmekugeln wurde nach Füllung mit dem zu analysierenden Gasgemisch n/10 Kaliumjodidlösung (KJ) eingebracht. Dabei reagiert Chlor mit Kaliumjodid unter Freisetzung von Jod:



Die freigesetzte Jodmenge wurde titrimetrisch mit n/100 Natriumthiosulfat bestimmt:



Zu den Tierversuchen wurden wieder junge, weibliche, weiße Ratten verwandt, die bei Versuch Nr.1 bis 4 (vgl.Tab.3) aus derselben Zucht stammten wie die bei den Nitrose-Versuchen verwendeten; bei Versuch Nr.5 und 6 wurden Inzuchtratten vom Stamm Sprague-Dawley eingesetzt. Das Durchschnittsgewicht betrug 147 g, die Dauer der Exposition im Gegensatz zu den Versuchen mit nitrosen Gasen 15 Minuten und die Dauer der Siliconbehandlung 30 und 60 Minuten. Zur Inhalation gelangte wieder die schon beschriebene Silicon-Emulsion, wobei jedoch als Silicon-Bestandteil Siliconöl "Bayer 100" Verwendung fand. Die Chlor-Konzentration wurde von 569 bis 880 p.p.m. variiert. Die mittlere tödliche Dosis lag bei den Versuchen 1 bis 4 bei etwa 790 p.p.m./15 min.

Die Tiere zeigten sich sofort nach dem Einsetzen in den Glaskäfig, einem 31,2 l fassenden, mit Glaswänden versehenen Raum, ausgesprochen erregt. Sie verkrochen sich, einen dichten Knäuel bildend, in den Ecken. Bereits nach wenigen Minuten wurden die Tiere dyspnoisch und cyanotisch und versuchten, an den Wänden des Käfigs oder aneinander hochzuklettern; später verhielten sie sich verhältnismäßig ruhig. Die Atmung wurde verlangsamt, unregelmäßig, vertieft und ziehend. Den Kopf extrem nach vorn gestreckt, rangen sie mit weit aufgerissenem Maul nach Luft.

Nach der Exposition wurde die eine Hälfte als Kontrolltiere sofort in den Stall verbracht, die andere in den gleichen Behandlungskäfig wie schon bei den Nitrose-Versuchen beschrieben. Dort schienen die stark mitgenommenen Tiere nur widerstrebend das Aerosol zu inhalieren. Die Atmung blieb unregelmäßig, teilweise vertieft, die Cyanose besserte sich nach einigen Minuten. Später allerdings unterschieden sich diese Tiere, schwer mit nach vorn geneigtem Kopf um Luft ringend, kaum von den Kontrolltieren. Man hatte den Eindruck, daß sie die für einen günstigen Gasaustausch relativ vorteilhafteste Stellung einnahmen. Die Atemfrequenz der behandelten Tiere war im Durchschnitt nur wenig geringer als die

der unbehandelten. Rasselgeräusche waren bei den Silicon-Ratten im Gegensatz zu den Kontrollen nur noch schwach wahrnehmbar. Sofern die kritischen ersten 12 bis 15 Stunden überstanden wurden, erholten sich beide Gruppen auffallend schnell, mehrere der überlebenden Ratten verstarben aber nach Tagen bis Wochen an Bronchopneumonie.

Die Versuche mit Chlor sind in einer Übersicht (Tab.3) zusammengefaßt. Danach sind Mortalität und Lungengewichte der behandelten und unbehandelten Tiere praktisch gleich. Auffallend ist die wesentlich kürzere durchschnittliche Überlebenszeit der Silicon-Tiere. Sie beläuft sich auf nur 61 % derjenigen der Kontrollen, wenn man wiederum nur die Versuche berücksichtigt, bei denen alle starben.

Pathologisch-anatomisch fand sich bei den unbehandelten Tieren - ebenso wie bei den durch Nitrose-Inhalation zugrunde gegangenen Ratten - Schaum in Mund, Nase und Rachen, hier jedoch etwas stärker blutig tingiert. Auch die aufgeschnittene Trachea bot dasselbe Bild. Außerdem sah man bei Lupenbetrachtung fast regelmäßig eine schwache Gefäßinjektion und losgelöste, nekrotische Epithelfetzen. Bei der Eröffnung des Thorax fanden sich maximal geblähte, weißlich gefärbte Lungen mit unregelmäßig großen, kongestiven Flecken, die sich nach der Lungenbasis hin verdichteten. Die Lungenränder waren von einem ausgeprägten Emphysem eingenommen, deutlicher in den Lungenspitzen, während an der Basis ein blasiges Ödem mit hämorrhagischer Note vorherrschte. Neben dem Lungenbefund wurde bei fast allen Tieren ein stark geblähter Magen vorgefunden. An den übrigen Organen war makroskopisch kein krankhafter Befund zu erheben.

Im Gegensatz dazu wiesen Mund, Nase und Rachenraum der behandelten Tiere keinen Schaum auf. Trachea und Hauptbronchien waren mit farbloser Flüssigkeit angefüllt, zuweilen sah man auch losgelöste, nekrotische Schleimhautstücke. Die Lungen waren weniger stark gebläht wie bei den Kontrollratten. Mehr weiß aussehende Lungen waren selten, es dominierte hier ein roter, zuweilen dunkelroter Farbton. Die kongestiven Flecken hatten sich zu größeren, fast homogenen Partien vereinigt, von denen wenige, weiße, kissen-

Tabelle 3

Versuche mit Chlor bei Ratten. Expositionsdauer: 15 Minuten.

Lfd. Nr.	Zahl der Tiere		Chlor-Konzentr. in p.p.m.	Behandelt		Lungengewichte in g/Kg Körpergewicht		
	Kontr.	Behand.		mit	Dauer i.Min.	Kontr.	Behand.	Wirkg.
1	4	4	569	Emuls. B.100	30	18,75	25,4	-
2	4	4	810	Emuls. B.100	30	24,5	29,5	-
3	4	4	880	Emuls. B.100	30	21,5	23,6	-
4	4	4	780	Emuls. B.100	30	30,1	21,6	+
5	4	6	766	Emuls. B.100	30(4) 60(2)	24,3	24,7 -	+ -
6	4	6	769	Emuls. B.100	30(4) 60(2)	27,0	28,1 24,7	+ - +

Lfd. Nr.	Überlebenszeit			% Mortalität			Atemfrequenz i.Min.		
	Kontr.	Behand.	Wirkg.	Kontr.	Behand.	Wirkg.	Kontr.	Behand.	Wirkg.
1	12 ^h	12 ^h	+ -	25	25	+ -	104	87	+
2	4 ^h 17 min	1 ^h 31 min	-	100	75	(+)	65	60	+ -
3	1 ^h 14 min	47 min	-	100	100	+ -	-	-	+
4	4 ^h 10 min	8 ^h 30 min	+	25	50	-	-	-	+
5	6 ^h 38 min	2 ^h 10 min 3 ^h (1)	- -	75	75 100	+ - -	92	100 92	+ - +
6	1 ^h 10 min	41 min 3 ^h 30 min	- +	100	100 100	+ - +	-	-	+

artig das Niveau überragende emphysematöse Bezirke hervortraten; insgesamt boten die Lungen ein grob marmoriertes Bild. Unter der sonst glatten, glasigen, matt durchscheinenden Oberfläche sahman streckenweise Bezirke von weitgehend schaumfreier, hämorrhagisch-seröser Flüssigkeit, dann wieder Abschnitte mit vorwiegend schaumigem Ödem. Ausnahmsweise bestanden auch einmal bei behandelten und unbehandelten Tieren keine ins Auge fallenden Unterschiede. Das Herz war dilatiert und fast stets mit Cruor gefüllt.

Mikroskopisch fanden sich bei behandelten und unbehandelten Tieren eine diffuse Hyperaemie weiter Lungenabschnitte mit zahlreichen Extravasaten, interstitielles Ödem sowie ein eiweißreiches, teils stark hämorrhagisches Ödem in den Alveolen. Die Bronchialschleimhaut war stärker geschädigt als bei Einwirkung nitroser Gase. Abgelöste Alveolarepithelien waren hin und wieder zu sehen, aber in weit geringerem Maße als bei mit nitrosen Gasen vergifteten Ratten, auch die entzündliche Gewebsreaktion war geringer.

Abschließend läßt sich feststellen, daß auch beim Lungenödem nach Chlorgas-Inhalation kein nennenswerter, therapeutischer Erfolg durch Behandlung mit Silicaaerosolen erzielt werden konnte; hinsichtlich der Lungengewichte bestand kein auffallender Unterschied zwischen behandelten und Kontrolltieren, die Überlebensrate blieb unbeeinflußt.

V. BESPRECHUNG

Die vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß die Anwendung von Silicaaerosolen das tierexperimentell durch Nitrosegas und Chloreinatmung erzeugte Lungenödem nicht günstig beeinflußt. Weder läßt sich das Ausmaß des Ödems (Lungengewichte) mindern, noch können die Überlebensraten verbessert werden. Lediglich bei tödlicher Vergiftung lassen sich die Überlebenszeiten etwas verlängern. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Ozonödem (AMEND).

Dabei ergab die genaue Beobachtung der Versuchstiere sowie

eine vergleichende Auswertung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde an den Lungen verstorbener Individuen, daß die Einatmung des Silicaaerosols den Vergiftungsablauf merklich beeinflusst. So besserte sich die Atmung der Behandelten zu Beginn deutlich, sie expectorierten im weiteren Verlauf nie Schaum, der bei den Kontrollen schon frühzeitig sichtbar war. Dies deutet darauf hin, daß das Silicon das Schäumen der Ödemflüssigkeit weitgehend - zumindestens in den oberen Atemwegen - verhinderte. Eine Bestätigung dafür brachten dann auch die eviscerierten Lungen. Bei mit Silicon behandelten Tieren war durch die Lungenoberfläche, die gerade bei Ratten gut durchscheinend ist, nur noch wenig schaumiges Ödem sichtbar, dafür traten aber mehr oder weniger große, offenbar konfluierende Bezirke massiver Ödemflüssigkeit auf.

Diese Befunde lassen etwa folgenden Mechanismus der Siliconwirkung vermuten: Das eingeatmete Aerosol bricht zunächst den Schaum in den größeren Luftwegen. Dadurch entsteht eine Barriere von massiver, d.h. nicht schaumiger Flüssigkeit, die, immer größer werdend durch nachkommenden Schaum aus tieferen Abschnitten, mit jedem Atemzuge in den Bronchien auf und ab bewegt wird. Diese Transportarbeit stellt eine zusätzliche Belastung für die Atmung dar; entsprechend waren die Randemphyseme bei behandelten Tieren auch stärker ausgeprägt.

Mit der Flüssigkeitsbewegung, die zugleich einen Mischvorgang darstellt, gelangt aber auch Silicon allmählich in weiter peripher gelegene Lungenabschnitte und bricht dort den Schaum, der von den Partien, die vom Silicon noch nicht erreicht sind, laufend nachgeliefert wird; eventuell können sich so - in einzelnen Abschnitten wie ebenso vielleicht am Gesamtorgan - auch Gleichgewichtszustände einstellen.

Wie aber sind dann die günstigen Ergebnisse von NICKERSON u. CURRY beim Adrenalin-Ödem zu verstehen? Hier muß betont werden, daß bei dieser Ödemform ein grundsätzlich anderer Mechanismus abläuft. Nach der Injektion von Adrenalin werden die Verhältnisse im Lungenkreislauf kurzzeitig so extrem verändert, daß Blutflüssigkeit durch die Alveolarwände in die Lungenbläschen austritt,

sei es durch starke Erhöhung des arteriellen und venösen Druckes, durch abnorme Durchlässigkeit der Kapillaren oder ein Zusammenwirken beider Faktoren in mehr oder weniger hohen Anteilen. Die Wirkungsdauer, d.h. die Änderung der hämodynamischen Verhältnisse, ist nur kurz, nach Minuten ist der Einfluß des Adrenalins abgeklungen bzw. durch Gegenregulation überwunden. Wesentlich ist nun aber, daß durch diesen "Adrenalinstoß" die respiratorischen Strukturen nur funktionell, nicht aber pathologisch-anatomisch geschädigt werden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Einatmung eines Reizgases. Hier wird durch Reaktion eines chemisch aggressiven Agens - entweder direkt mit dem Gewebseiweiß oder aber auch durch Bildung von Säure über die Lösung des Gases im Gewebswasser - eine strukturell manifeste Läsion gesetzt. Das Lungengewebe reagiert im Sinne einer exsudativ-serösen Entzündung, die evtl. erst Stunden nach der Exposition ihren Höhepunkt erreicht und - je nach Schwere - über Tage und Wochen anhält. Während beim "Adrenalin-Ödem" die Alveolenauskleidungen und Kapillaren sehr bald wieder funktionstüchtig und zur Rückresorption der ausgetretenen Ödemflüssigkeit befähigt sind, hält beim Reizgasödem der Nachstrom von Gewebswasser über Stunden an.

Ein durch Reizgase vergiftetes Tier befördert mit jedem Atemzug eine kleine Menge Schaum aus dem Respirationstrakt hinaus; die oben geschilderten Sektionsbefunde weisen denn auch beträchtliche Schaummengen in den Mägen aus. Wird dieser dauernde Abtransport dadurch behindert, daß eingeatmetes Silicon den Schaum in den oberen Luftwegen zusammenbrechen läßt, so schoppt die Lunge allmählich mit massiver Flüssigkeit an. Die Folgen für den Gasaustausch sind verständlich: Ist er durch Schaumentwicklung stark behindert, so wird er durch Flüssigkeitsansammlungen völlig unterbunden. Eine hochgradige Anoxie steigert aber an sich schon die Durchlässigkeit der Kapillaren (ALTSCHULE; LUISADA u. CARDI; BALAGOT, REYES u. SADOVE).

Dieser Vorgang, bei dem sich mehr und mehr wachsende Seen solider Flüssigkeit im Gewebe bilden, verläuft in Abhängigkeit

von der eingeatmeten Siliconmenge. Mußten die Tiere 60 Minuten im Aerosol-Käfig verbleiben, so war das Verhältnis blasiges Ödem: glasiges Ödem regelmäßig zugunsten des glasigen Ödems verschoben. Einen typischen Befund soll Abb.3 verdeutlichen.

Abbildung 3



Lungen von Ratten einunddesselben Versuches, die nach 30 Minuten Chlorgasexposition innerhalb $3\frac{1}{2}$ Stunden verendeten. A: Unbehandelt; B: 30 Minuten nachbehandelt; C: 60 Minuten nachbehandelt.

Nach Versuchen von HENSCHLER waren die von den amerikanischen Autoren verwandten Entschäumer in vitro zwar etwas wirksamer als die von uns benutzten, in vivo waren sie jedoch nicht besser.

Es bleibt also zu erörtern, weshalb die Befunde von NICKERSON u. CURRY am Chlorödem der Ratte nicht reproduziert werden konnten. Wie weiter oben bereits ausgeführt, benutzten die beiden Autoren eine geschlossene Glasapparatur von nur 8 Liter Inhalt, in die eine bestimmte Menge Chlorgas eingebracht und durch einen Ventilator mit der Innenluft des Gefäßes vermischt wurde. Die berechneten Chlorkonzentrationen existieren dabei nur momentan zu Beginn; sie fallen rasch ab durch Reaktion des Chlorgases

mit dem Tierfell, mit Exkrementen und den Schleimhäuten des Atemtraktes. Die schädigende Wirkung des Chlorgases bleibt damit zur Hauptsache auf die ersten Minuten der Exposition beschränkt. Insofern ähnelt die Versuchsanordnung der genannten Untersucher im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf den Vorgängen bei der Auslösung eines Adrenalin-Ödems. Ferner werden bei Einatmung von Chlor zuerst die oberen Teile des Respirationstraktes geschädigt, erst später gelangt das Gas in die letzten Verzweigungen. So werden bei nur kurzdauernder Chloreinwirkung periphere Lungenbezirke weitgehend intakt bleiben und ein in Hilusnähe auftretendes Ödem in der Folge resorbieren können; in einer kritischen Phase, da der Flüssigkeitsaustritt die Resorption überwiegt, müßte Silicon dann von Nutzen sein. Tatsächlich beschränkt sich die lebensrettende Wirkung von Silicon bei NICKERSON u. CURRY nur auf einen sehr schmalen Dosierungsbereich: Während bei (berechneten, aber nicht tatsächlichen -s.o.-) 1000 p.p.m. Chlor/15 min. und 30 min. Siliconeinatmung die Mortalität von 94 % auf 10 %, bei 60 min. Aerosol-Inhalation sogar auf 0 % gedrückt wurde, war bei 2000 p.p.m. Chlor/15 min. (was effektiv aber nicht der doppelten, zur Wirkung gelangten Chlormenge entspricht) keine Erhöhung der Überlebensrate mehr zu erzielen.

Daraus erhellt auch, daß bei unserer Versuchsanordnung im sog. "strömenden Gasgemisch", wobei die Lungen gleichmäßiger von der Schädigung betroffen werden, ein therapeutischer Erfolg ausblieb. Jedenfalls ist es nicht statthaft, die unter besonderen, ungewöhnlichen Bedingungen erzielten Resultate mit Chlor auf alle Reizgase schlechthin zu beziehen. Chlor nimmt bekanntlich infolge seiner starken "Stickwirkung" eine Sonderstellung ein. (FLURY u. ZERNIK).

Darüberhinaus gestattet eine kleine und geschlossene Versuchsanordnung auch deshalb keine verbindlichen Schlüsse, weil der Sauerstoff laufend von den Versuchstieren verbraucht wird. Die Ratte verbraucht im Ruheumsatz rund 1,4 ml O_2 /min./100 g Körpergewicht, bei Aufregung ein Mehrfaches davon. NICKERSON u. CURRY verwendeten 200-400 g schwere Tiere. In 8 l Luft sind etwa 1,7 l Sauerstoff enthalten. Gegen Ende eines 15 Minuten dauernden Ver-

suches sind davon etwa, bei Berechnung eines O_2 -Verbrauches von 3 ml/min./100 g Körpergewicht und Verwendung von 2 Tieren mit einem Körpergewicht von je 300 g, 270 ml verbraucht. Der O_2 -Gehalt der Versuchsraumluft beträgt demnach am Ende noch 17,6 Vol-%. Bei solchen Sauerstoffdrücken wäre eine Schädigung des Lungengewebes denkbar, zumindestens dürfte der Sauerstoffmangel als zusätzliche Noxe wirken.

Insgesamt lassen unsere Ergebnisse von der Anwendung der Silicaaerosol-Therapie bei Reizgas-Lungenödemen, insbesondere aber bei schweren Formen, abraten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Lungenödem nach Einatmung schädlicher Gase weist eine relativ hohe Mortalität auf, da die üblichen, bei cardialen Ödemen erprobten therapeutischen Maßnahmen hier nicht oder wesentlich schwächer ansprechen. Experimentelle Studien von NICKERSON u. CURRY mit Anwendung von Silicaaerosolen beim Adrenalinödem und beim Reizgasödem nach Chloreinwirkung an der Ratte ließen eine wesentliche Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten auch bei anderen toxischen Lungenödemen erhoffen.

Unter den gewerbetoxikologisch wichtigen Gasen kommt den nitrosen Gasen sowohl wegen der häufigen Entstehungsmöglichkeiten als auch der hohen Erkrankungsziffer und Letalitätsrate eine besondere Bedeutung zu. Die vorgelegten Untersuchungen sollten daher klären, ob eine therapeutische Anwendung von Silicaaerosolen nach akuter Einwirkung relativ hoher Konzentrationen dieses Reizgases das Ödem günstig beeinflussen kann oder vor tödlicher Vergiftung zu schützen vermag.

Als Versuchstiere dienten Ratten, in einigen Versuchen auch Katzen. Nitrose Gase wurden aus Stickstoffmonoxyd, das im Gasometer über gesättigter Kochsalzlösung aufbewahrt wurde, durch Umsetzung mit reinem Sauerstoff erzeugt, unter rotametrischer Kontrolle mit strömender Luft gemischt und fortlaufend in einen

200 Liter-Versuchskäfig geleitet, in dem die Tiere jeweils 30 min. dem Gemisch ausgesetzt wurden. Dabei wurden laufend Gasproben zur Analyse entnommen und nach Umsetzung mit Ilosvay-Reagens kolorimetrisch bestimmt. Jeweils eine Hälfte der eingesetzten Tiere wurde anschließend 1/2 Stunde mit Silicaaerosol behandelt, die andere diente als Kontrollgruppe. Zur Anwendung kamen zwei Silicaöle (Methylpolysiloxane) verschiedener Viskosität, die vorher mit Netzmitteln wässrig suspendiert wurden. Ein Spezialvernebler erzeugte bei 2,5 atü Druckluft Aerosole von 0,5 - 5,0 µ Teilchengröße.

Während und z.T. auch nach der Einatmung solcher Aerosole bessert sich die Atmung der Tiere und damit auch der Allgemeinzustand vorübergehend, der Schaum in den oberen Atemwegen verschwindet. Nach Stunden verschlechtert sich das Befinden der Tiere wieder, schließlich sterben bei entsprechend schwerer Vergiftung Kontrolltiere und solche, die Silicon eingeatmet haben, in gleichem Prozentsatz und praktisch nach gleichen Zeiten; die Lungengewichte beider Gruppen unterscheiden sich nicht. Nur bei sicher tödlicher Vergiftung wird bei Behandelten die Überlebenszeit geringgradig verlängert. Dagegen erweist die vergleichende Auswertung bei der Obduktion, daß Silicaaerosole definierte Wirkungen auslösen: Bei unbehandelten Tieren überwiegt das blasige (schaumige) Ödem, bei behandelten glasiges (blasenfreies) Ödem. Orientierende Versuche mit Chlorgaseinatmung bestätigten die Befunde bei nitrosen Gasen. Setzt man die Inhalation von Siliconaerosol über 1 Stunde fort, so verschwindet das schaumige Ödem fast vollständig zugunsten der glasigen Ödemform.

Diese Befunde lassen schließen, daß Reizgaslungenödeme besonders in therapeutischer Hinsicht anders zu beurteilen sind als Ödemformen, die durch rein hämodynamische Faktoren ausgelöst werden. Schaumbrechende Stoffe, insbesondere Silicone, sollten danach bei Vergiftungen durch Reizgase nicht angewendet werden, da sie ungünstige Mechanismen auslösen können.

Herrn Professor Dr.Dr. W. Neumann gestatte ich mir für die an seinem Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit, sein immer verständnisvolles Entgegenkommen sowie die freundliche Übernahme des Korreferates meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

Herrn Privatdozenten Dr.med.habil. D. Henschler danke ich für die Überlassung des Themas, die stete persönliche Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit und die Übernahme des Referates herzlich.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- AARSETH, S.: J.Oslo City Hosp.1,122 (1951)
zit.n.Arch.Industr.Hyg.5 (abstracts),
502 (1952)
- ALTSCHULE, M.D.: Klin.Wschr.34,169 (1956)
- AMEND, F.W.: Diss.Würzburg 1958
- BALAGOT, R.C., R.M.REYES J.Amer.Med.Ass.163,630 (1957)
u.M.S.SADOVE:
- BEYER, K.: Z.anorg.allg.Chemie 250,321 (1943)
- BODENSTEIN, M.: Z.f.Elektrochem.24,183 (1918)
zit.n.WIRTH, W.
- BUCKUP, H. u. H.MINTERT: Berufsgenossenschaft 1954,168
zit.n.Zentralbl.f.Arbeitsmed.6,20 (1956)
- CHILD, G.P., H.O.PAQUIN Arch.Ind.Hyg.3,479 (1951)
u. W.B.DEICHMANN:
- CUTTING, W.C.: Stanford Bull.10,23 (1952)
- ESSEN, K.W.: Militärarzt 9,209 (1944)
- FLURY, F. u. W.NEUMANN: Naturforsch.u.Med.in Deutschl.1939-46
Band 63. Pharmakologie u.Toxikologie;
Teil III, S.175.
- FLURY, F. u. F.ZERNIK: Schädliche Gase. Springer-Verlag,
Berlin 1931
- GLOXHUBER, CH u. G.HECHT: Arzneimittel-Forsch.5,10 (1955)
- GRAY, E., S.B.GOLDBERG u. Arch.Ind.Hyg.10,423 (1954)
F.M.PATTON:
- GRAYSON, R.R.: Ann.Int.Med.45,393 (1956)
zit.n.J.Amer.Med.Ass.162,1263 (1956)
- GREYSINGER, R.: Diss.Würzburg 1943
- HENDERSON, Y. u. Noxious Gases. Reinhold Publishing
H.W.HAGGARD: Corporation, New York, U.S.A. 1943
- HENSCHLER, D.: Unveröff.Versuche
- HOLLEMANN, A.F. u. Anorganische Chemie. Walter De Gruyter
E.WIBERG: & Co, Berlin 1955

- HORTSCH, W.: Arch.Gewerbepath.11,402 (1942)
- HOSCHEK, R.: Arch.Gewerbepath.14,58 (1955)
- LAQUEUR, E. u.
D.De VRIES REILINGH: Deutsch.Arch.klin.Med.131,310 (1920)
- LEDERER, E.: Verh.deutsch.Ges.Arbeitsschutz 2,167
(1954) zit.n.Deutsch.Z.f.gerichtl.Medi-
zin 44,302 (1956)
- LEISS, F. u. K.H.PETER: Arzneimittel-Forsch.4,571;614;664 (1954)
- LOWRY, T. u. L.M.SCHUMAN: J.Amer.Med.Ass.162, 153 (1956)
- LUISADA, A.A.: Proc.Soc.Exper.Biol.& Med.74,215 (1950)
- LUISADA, A.A. u. L.CARDI: Circulation 13,113 (1956)
- LUISADA, A.A.,
M.A.GOLDMANN u. R.WEYL: Circulation 5,363 (1952)
- MAC QUIDDY, E.L., J.Ind.Hyg.23,134 (1941)
L.W.LA TOWSKY, J.P.TOLLMAN
u.A.I.FINLAYSON:
- MÜLLER, R.: Pharmazie 9,949 (1954)
- NEUMANN, W., K.BEYER u.
J.ALBRECHT; NEUMANN, W.,
K.BEYER u. H.GRAFF: Naturforsch.u.Med.in Deutschland 1939-4
Band 63. Pharmakologie u.Toxikologie;
Teil III, S.172; vgl. auch NEUMANN, W.
u. K.BEYER: Naunyn-Schmiedebergs Arch.
exper.Path.208,47 (1949)
- NICKERSON, M., u.
CH.F.CURRY: J.Pharmacol.Exper.Therap.114,138 (1955)
- NÖLDECKE: Veröff.Mar.san.wes.H.32, Berlin (1940)
zit.n.FLURY, F. u. W.NEUMANN
- NOYES, W.A.: Journ.Amer.Chem.Soc.47,2170 (1925)
- PARODI, V.M.: Med.lavoro 37,379 (1946) zit.n.Chem.
Abstr.1947,3536
- PFLESSER, G.: Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.
179,545 (1935)
- POLEMANN, G. u.
G.FROITZHEIM: Arzneimittel-Forsch.3,457 (1953)
- PRINCIOTTO, J.V.,
W.I.HOWELL u. C.F.MORGAN: Amer.J.Physiol.171,758 (1952)

- REICH, N.E.,
B.A.ROSENBERG u. M.METZ: Dis.Chest 23,43 (1953)
- RIMARSKI, W. u.
M.KONSCHAK: Autogene Metallbearbeitung 33,29 (1940)
- ROSENBLUTH, M.B.,
F.H.EPSTEIN u.
D.J.FELDMAN: Proc.Soc.Exper.Biol.& Med.80,691 (1952)
- ROSS, H.: Röntgenpraxis 14,297 (1942) zit.n.
Chem.Zbl.114 I,976 (1943)
- ROWE, V.K., H.G.SPENCER
u. S.L.BASS: a) J.Ind.Hyg.30,332 (1948)
b) Arch.Ind.Hyg.1,539 (1950)
- RUYSSEN, L.: Arch.malad.profess.15,34 (1954)
- SCHRAMM: Reichsarb.bl.20, (N.F.) III,221 (1940)
zit.n.FLURY, F. u. W.NEUMANN
- STRAUB, W.: Münch.Med.Wschr.25,1049 (1929)
- TELEKY, L.: Gewerbliche Vergiftungen. Springer
Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
1955
- VIGLIANI, E.C. u.
N.ZURLO: Arch.Gewerbepath.13,528 (1955)
- WADE, H.A., H.B.ELKINS
u. B.F.W.RUOTOLO: Arch.Ind.Hyg.1,81 (1950)
- WIRTH, W.: Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.
157: 264 (1930)

LEBENS LAUF

Am 28. Juli 1925 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Willy Jüttner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Spiegel in Neisse-Neuland geboren. Im Anschluß an die Volksschule besuchte ich von Ostern 1935 bis zur Ablegung der Reifeprüfung im Frühjahr 1943 das humanistische Gymnasium in Neisse. Im August 1943 wurde ich zur Luftwaffe eingezogen und geriet im März 1945 in amerikanische Gefangenschaft. 1946 kehrte ich aus der Gefangenschaft nach Deutschland wieder zurück. Da sich mein Vater damals noch in Gefangenschaft befand, sorgte ich bis zu seiner Rückkehr - sie erfolgte 1949 - für meine aus Schlesien geflüchteten Angehörigen. Mit dem Wintersemester 1950/51 begann ich mein Medizinstudium an der Außenstelle der Medizinischen Fakultät der Universität München in Regensburg und legte dort im Frühjahr 1953 die ärztliche Vorprüfung ab. Das klinische Studium führte ich an der Universität Würzburg durch und beendete es im November 1956 mit dem Medizinischen Staatsexamen. Von Januar bis Juni 1957 war ich am Pharmakologischen Institut derselben Universität als Pflichtassistent tätig. Seit Oktober 1957 bin ich Pflichtassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

W. Jüttner.

